

**GASTRINFREISETZUNG UND SÄURESEKRETION
NACH SELEKTIVER PROXIMALER VAGOTOMIE (SPV)
VERGLEICHSTUDIEN AM HUND MIT HEIDENHAIN-
UND PAVLOV-POUCH**

ALFRED KRAUS

1977

Aus der Chirurgischen Poli-Klinik der Universität München

(Direktor: Prof. Dr. med. F. Holle)

GASTRINFREISETZUNG UND SÄURESEKRETION
NACH SELEKTIVER PROXIMALER VAGOTOMIE (SPV)
VERGLEICHSTUDIEN AM HUND MIT HEIDENHAIN-
UND PAVLOV-POUCH

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Alfred Kraus

aus

Waging am See

Jahr

1977



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. med. habil. H. Bauer

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. F. Holle

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 22. November 1977

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet.

INHALTSVERZEICHNIS

I. EINLEITUNG

II. PROBLEMSTELLUNG

III. MATERIAL UND METHODE

1. Versuchstiere und Tierhaltung
2. Operative Technik
 - a) Narkose
 - b) Innervierter Fundusnebenmagen
(Pavlov-Pouch PP)
 - c) Denervierter Fundusnebenmagen
(Heidenhain-Pouch HP)
 - d) Selektive proximale Vagotomie (SPV)
3. Fütterungstest
4. Gastrinbestimmung
5. Sekretionsanalyse
6. Statistische Berechnungen

IV. ERGEBNISSE

V. DISKUSSION

VI. ZUSAMMENFASSUNG

VII. LITERATUR

VIII. ABBILDUNGEN

I. EINLEITUNG

Innervierte und denervierte Magentaschen des Hundes haben beim Studium der Sekretionsphysiologie des Magens breiteste Anwendung gefunden. Diese Untersuchungen zeigten den wechselseitigen Einfluß und die Bedeutung des Nervus Vagus und des Antrumphormones Gastrin auf die Säuresekretion. Während die direkten Vaguseinflüsse sich durch den Sekretionsvergleich von innervierten und denervierten Magentaschen frühzeitig darstellen ließen, konnte auf die Gastrineinwirkung lange Zeit nur indirekt durch die Sekretionsleistung einer völlig vom Hauptmagen abgetrennten und damit nur humoral stimulierbaren Magentasche geschlossen werden. Seit der Entwicklung eines leistungsfähigen Radioimmunoassays für Gastrin (22, 44, 45) sind Korrelationsstudien möglich, mit denen man endogen freigesetztes Gastrin und dadurch stimulierte Säuresekretion simultan erfassen kann. Pouchpräparation und Tierexperiment sind dabei vor allem zur Überprüfung der postprandialen Säuresekretion unerlässlich.

Zwei Komponenten, die physiologische und die pharmakologische, sind bei der Einwirkung von Gastrin am Magen zu trennen. Sekretorisch wirksames endogenes Gastrin wird im wesentlichen auf drei Wegen freigesetzt:

1. Vagal-antral, wie es erstmals von STRAATEN (1933) nach Scheinfütterungsexperimenten am antrektomierten Hund vermutet (46) und später durch UVNÄS durch Experimente an Katzen bestätigt wurde (9).

2. Mechanisch induziert, was sich durch Antrumdistension bewirken läßt und durch Säuerung des Antrums geblockt werden kann.
3. Lokal-chemisch, das sich am Säureanstieg aus dem Heidenhain-Pouch nach Perfusion eines isolierten Antrum-pouches mit Leber und Fleischextrakt, Alkohol und cholinergen Pharmaka aufzeigen läßt. Den stärksten stimulatorischen Effekt haben, abgesehen von Cholinergika, Äthyl- und Propylalkohol sowie die Aminosäuren Glyzin, β -Alanin und Serin (21). Dieser Gastrinanstieg nach Fütterung ist unabhängig von der Antruminnervation (9, 10, 15, 47) und erreicht höhere Werte als nach Scheinfütterung (9). Er wird begleitet von einem erhöhten Säureausstoß aus einem innervierten oder denervierten Fundusnebenmagen (9, 10, 15).

Die G-Zelle des Antrums wird also durch cholinerge Aktivierung sowie durch Dehnung und chemische Reizung stimuliert. Bei der Nahrungsaufnahme werden alle drei Faktoren wirksam. Ein Rückkoppelungsmechanismus verhindert dabei unter physiologischen Bedingungen eine überschießende Gastrinfreisetzung. Die einsetzende Säuresekretion, auf direktem vagalen Weg oder über die Gastrinstimulation vermittelt, führt über die Säuerung des Antrums und des Duodenums zu einem Rückgang der Gastrinfreisetzung (9, 45, 16, 18). Vor allem mit den nichtresezierenden Vagotomieoperationen wird in dieses fein abgestimmte Wechselspiel zwischen Stimulation und Inhibition eingegriffen.

Das stärkste Ungleichgewicht bezüglich einer erhöhten Gastrinfreisetzung ist von einer Präparation zu erwarten, die das Antrum in situ innerviert läßt und damit zur lokal-antralen auch die vagal-antrale Gastrinfreisetzung ermöglicht; die Säurebremse ist jedoch durch Denervierung des Corpus-Fundusabschnittes des Magens ausgeschaltet. Die selektive proximale Vagotomie erfüllt diese Kriterien, und man hat deshalb ein Hauptaugenmerk auf die Gastrinfreisetzung nach dieser Präparation geworfen.

II. PROBLEMSTELLUNG

Die selektive proximale Vagotomie läßt die vagale Antruminnervation intakt. Das Antrum bleibt morphologisch weitgehend unverändert und damit auch die direkte Antrumstimulation auf mechanischem und chemischem Weg. Durch Reduktion der Säuresekretion infolge der Vagotomie des belegzelltragenden Magenabschnittes wird jedoch die Hemmung der Gastrinfreisetzung durch Säuerung des Antrums eingeschränkt. Hinsichtlich der Gastrinliberation wird also ein Modell geschaffen, das der Resektion von Fundus und Corpus gleichkommt. Diese Fundektomie bewirkt einen hohen Anstieg der Säuresekretion aus einem denervierten Fundusnebenmagen nach Nahrungsstimulation.

Unter diesen Bedingungen ist es von Interesse, folgende Fragen zu untersuchen:

1. Ob die basalen Gastrinspiegel nach SPV wegen reduzierter Säurehemmung ansteigen und ob sie einen Einfluß auf die basale Säuresekretion haben.
2. Ob die postprandialen Gastrinspiegel nach SPV infolge eines Wegfalls der Säurehemmung und verstärkter Distension bei partiellem Motilitätsverlust erhöht sind und ob sie sekretorisch an den denervierten Belegzellen wirksam sind.

Alle durchgeführten Versuche liefen darauf hinaus, den Einfluß der SPV auf die wichtigen Sekretionsparameter des Magens zu überprüfen. Die Stimulation der direkt-antralen Gastrinfreisetzung erfolgte durch eine Fütterung mit einer konsistenten, also auch den Dehnungsreiz berücksichtigenden Testmahlzeit. Die radioimmunologische Gastrinbestimmung sowie die pH-metrische Sekretionsanalyse erfolgten jeweils simultan im gleichen Versuch. Die Sekretionsstudien wurden an isolierten Magentaschen, sowohl am innervierten Nebemagen nach PAVLOV als auch am denervierten Nebemagen nach HEIDENHAIN durchgeführt.

III. MATERIAL UND METHODE

1. Versuchstiere und Tierhaltung

Die Untersuchungen wurden an 8 Schäferbastardhunden im tierexperimentellen Labor der Chirurgischen Poliklinik der Universität München durchgeführt.

Die Tiere waren in Größe, Alter und Gewicht (18 - 23 kg) vergleichbar. Sie waren in Einzelboxen mit Strohaufschüttung bei einer Grundfläche von 4 qm untergebracht. Die Aufnahme der Tiere in die Versuchsserie erfolgte erst nach einer ca. vierwöchigen Eingewöhnungszeit, in welcher die Hunde gegen Staupe, Hepatitis und Leptospirose geimpft (Candur SHL, Behring-Werke) und ungeziefer- und wurmfrei gehalten wurden. In dieser Zeit wurden sie für die späteren Fütterungsversuche auch bereits an das mehrstündige Stehen in den Pavlov-Ständen gewöhnt. An versuchsfreien Tagen erfolgte die Fütterung einmal täglich mit einer Breinahrung, bestehend aus Fleisch und Brotresten mit Zusatz von Getreide und handelsüblicher Hunde-Trockennahrung (Matzinger Hundeflocken). Trinkwasser stand nach Belieben bereit. In der frühen postoperativen Phase wurde das Trinkwasser mit pulverisierter Sondennahrung (Biosorbin) angereichert. Außerdem wurde in dieser Phase ein handelsübliches Fleischpräparat (Chappi) zugefüttert.

2. Operative Technik

Die Vorbereitung zur Operation bestand lediglich im Entzug fester Nahrung 48 Stunden vor dem Eingriff. Die letzte Flüssignahrung wurde 18 Stunden vor dem Eingriff verabreicht. Wasser wurde den Tieren bis 6 Stunden präoperativ gegeben.

a) Narkose

Die Operationen wurden in einer modifizierten Neuroleptanästhesie durchgeführt (4). Als Neuroplegikum wurde Propionylpromazin

(Combelen) und als Analgetikum Methadon (Polamivet) verwendet. Dabei wurde den Tieren noch im Stall intramuskulär eine Mischspritze aus 9 ml Polamivet (22,5 mg Methadon) und 1 ml Combelen (10 mg Propionylpromazin) intramuskulär appliziert. Der Schlafzustand trat ohne Exzitation ein, die Operationen konnten 15 Minuten nach Injektion begonnen werden. Während dieser Zeit wurden die Tiere für den Eingriff vorbereitet: Nach Rasur des Abdomens und Lagerung des Hundes auf einem verstellbaren Tier-Operationstisch mit der neutralen Elektrode unter dem angefeuchteten Rückenfell und Fixation der 4 Extremitäten an den Tischenden wurde eine hintere Extremitätenvene mit einer Kunststoffkanüle (Braunüle 0,5) kanüliert. An die Braunüle wurde eine Infusion angeschlossen, bestehend aus 500 ml 5%iger Glukoselösung mit Zusatz von 9 ml Polamivet und 1 ml Combelen. Allein durch Abänderung der Tropfgeschwindigkeit dieser Lösung ließ sich die Narkosetiefe während der gesamten Operation regulieren. Im Durchschnitt mußten 100 bis 150 ml pro Stunde infundiert werden. Während der gesamten Operationsdauer atmeten die Tiere Raumluft und waren weder intubiert noch mit Maske beatmet. Die Tiere zeigten eine regelmäßige Spontanatmung, eine Atemdepression trat nicht ein. Die Erschlaffung der Bauchdecken war ausreichend. Singultus oder Abwehrreaktionen traten nicht auf. Der 1/2- bis einstündigen Aufwachphase mit Rückkehr der Abwehrreaktion folgte ein mehrere Stunden anhaltender Nachschlaf, der als willkommene postoperative Ruhigstellung zu betrachten war. Während dieses Nachschlafes wurden die Tiere durch Heizstrahler vor starkem Wärmeverlust geschützt.

b) Innervierter Fundusnebenmagen (Pavlov-Pouch, PP)

1894 gelang es I.P. PAVLOV am Hund einen vagal innervierten und nur aus Schleimhaut bestehenden Nebenmagen anzulegen. Diese historische Technik war bis in das 4. Jahrzehnt unseres Jahrhunderts die Methode der Wahl bei Untersuchungen der Physiologie des Magens. Man hatte jedoch große operationstechnische Schwierigkeiten, vor allem in der Präparation einer dichten Mucosabrücke zwischen Haupt- und Nebenmagen, und die Zahl der Mißerfolge war dementsprechend hoch. So wurde in der Folgezeit eine große Anzahl von Modifikationen angegeben (JEMERIN, GREGORY, NEUWELT, THOMAS).

Die heute gebräuchlichste Methode ist die nach THOMAS. Dabei wird von einer kleinen pouchseitigen Inzision aus die Fundus-schleimhaut vorgezogen und so nach Umschneidung der Mucosa die trennende Schleimhautbrücke gebildet (9, 23).

Eine hohe Rate von Insuffizienzen der Mucosabrücke führte zu einer Modifikation der Präparationstechnik (9). Die Bildung des Pouches erfolgt von einer kurzen hauptmagenseitigen Inzision aus. So kann die Bildung der Mucosabrücke unter Sicht ohne stärkere Läsion der intramuralen Verbindung erfolgen. Die Brauchbarkeit dieser Präparationstechnik wurde bereits ausführlich beschrieben (9).

Postoperativ wurden die Tiere in beheizbaren Ställen untergebracht. Um eine sichere Heilung der Mucosabrücke zu gewährleisten, erfolgte eine zehntägige Infusionsbehandlung mit täg-

lich 1000 ml 5%iger Glukoselösung. Die Infusionen erfolgten subcutan oberhalb der Schwanzwurzel. Die Infusionslösung war ca. nach 4 Stunden resorbiert. Alle 3 Tage wurde der Infusionslösung ein Vitaminpräparat (Multibionta) zugefügt. Am 8. postoperativen Tag wurde mit schrittweiser oraler Flüssigkeitszufuhr begonnen. Über eine weitere Woche erfolgte dann ausschließlich flüssige Ernährung, vorwiegend mit Biosorbin (3 Beutel pro Tag, aufgelöst in 1,5 l Wasser). Ab dem 16. Tag wurde dann auf feste Nahrung (Chappi) überggegangen.

c) Denervierter Fundusnebenmagen (Heidenhain-Pouch HP)

Wie schon erwähnt, ist die Präparation eines Nebenmagens nach PAVLOV im Laufe der Jahre einige Male modifiziert worden, da die Erfolgsquote nicht befriedigend war. Dagegen kann die Präparationstechnik nach HEIDENHAIN aus dem Jahre 1878 heute als standartisiert gelten. Hier wird der Nebenmagen durch Dissektion vollständig vom Hauptmagen getrennt. Dabei werden sämtliche vagalen Verbindungen unterbrochen. Ernährt wird der Pouch über Milz- und epiploische Gefäße.

Postoperativ ergeben sich in der Versorgung der Heidenhain-Hunde geringere Probleme. Am zweiten postoperativen Tag kann bereits mit oraler Zufuhr von Flüssigkeiten begonnen werden, die im Verlauf von weiteren vier Tagen auf Fleischnahrung umgestellt werden kann.

d) Selektive proximale Vagotomie

Die selektive proximale Vagotomie wurde in der von HOLLE angegebenen Standardtechnik (31, 36) durchgeführt. Nach Markierung des Eintrittes des caudalen Grenzastes wird zunächst das vordere Blatt des Omentum minus präpariert. Man geht dabei in cranio-caudaler Richtung vor. Nach Präparation der Cardiaregion von ventral her sowie des His'schen Winkels wird die Vagotomie dann schrittweise nach caudal fortgeführt, wobei sämtliche Nerven- und Gefäßverbindungen im kleinen Netz möglichst magennah an der kleinen Curvatur zwischen zwei Ligaturen durchtrennt werden. Die caudale Begrenzung stellt der distale Grenzast dar. In ähnlicher Weise wird im hinteren Blatt des Omentum minus verfahren. Nach Dissektion der beiden Omentumblätter wird die kleine Curvatur des Magens nach vorne gedreht. Dieser Schritt ist besonders wichtig, da sich hierbei nochmals die Innervationsverhältnisse am Antrum überprüfen lassen und da zusätzlich Rami recurrentes, die im Angulusbereich von der Antruminnervation hier nach cranial zurückverlaufen, durchtrennt werden können.

Alle Vagotomien waren Zweiteingriffe. Bei den Tieren sind in der ersten Sitzung Kontroll-Pouches (Pavlov- oder Heidenhain-Pouch) angelegt worden (Abb. 1, 2). Nach Abschluß der ersten Testserie, die bei intakten vagalen Verhältnissen durchgeführt wurde und Kontrollwerte zu liefern hatte, wurde die Zweiteoperation frühestens 5 Wochen nach dem ersten Eingriff durchgeführt.

Als Zugangsweg wurde wiederum eine mediane Laparotomie unter Exzision der alten Narbe gewählt. Es wurden lediglich zarte Adhäsionen im Oberbauch nach dem Ersteingriff beobachtet. Diese waren in keinem Fall so stark, als daß sie die exakte Präparation und die Durchführung der SPV in Standardtechnik verhindert hätten.

3. Fütterungstest

Zwischen den jeweiligen Eingriffen und dem ersten Versuch lag mindestens eine Regenerationszeit von 21 Tagen, da die Versuchstiere in guter körperlicher Verfassung sein sollten. Nach jedem operativen Schritt wurden pro Tier 4 Tests durchgeführt, dabei jedoch nicht mehr als zwei Versuche in einer Woche. Die Tiere bekamen 24 Stunden vor dem Versuch ihre letzte feste Nahrung. Alle Untersuchungen wurden in Pavlov-Ständen am stehenden, wachen Tier durchgeführt.

Zunächst wurde das Pouchsekret über eine basale Periode von 30 Minuten gesammelt. Dazu wurden Reagenzgläser über ein zwischengeschaltetes Schlauchstück auf den Fistelverschluß aufgesetzt. Das Sekret wurde in Viertelstundenportionen gesammelt. Während der Basalperiode wurde eine vordere Extremitätenvene mit einer Kunststoffkanüle punktiert und zunächst eine basale Blutprobe (5 ml) zur Gastrinbestimmung entnommen. Um die Kunststoffkanüle während der gesamten Versuchsdauer offen zu halten, wurde eine 0,9%NaCl-Infusion angeschlossen und die Kanüle bei langsamer Tropfgeschwindigkeit der Infusion kontinuierlich perfundiert.

Die verwendeten Testmahlzeiten, die nach der 30-minütigen Basalperiode gegeben wurden, bestanden aus 250 g handelsüblicher Fleischnahrung (Chappi), vermischt mit 200 ml Wasser. Die Fütterungsdauer betrug 10 Minuten. Die Versuchsdauer betrug vom Fütterungszeitpunkt an gerechnet 5 Stunden. Das Pouchsekret wurde in Halbstundenportionen gesammelt. Die Blutentnahme erfolgte in stündlichen Abständen, um bei der langen Testdauer die Tiere nicht zu sehr zu schwächen. Pro Versuch und Tier standen damit für die Sekretionsanalyse neben dem Basalwert 10 Halbstundenportionen nach Fütterungsbeginn zur Verfügung. Die Gastrinbestimmungen wurden an einer basalen und in 5stündlich entnommenen Blutproben à 5 ml nach Fütterungsbeginn durchgeführt.

4. Gastrinbestimmung

Die Bestimmungen erfolgten mit dem Venenblut, das während den Versuchen entnommen wurde. Die Blutproben wurden nach Gerinnung zentrifugiert. Pro Probe ließen sich dabei 2 - 3 ml Serum gewinnen. Die Serumproben wurden in Kunststoffröhrchen abgefüllt und bei -20°C tiefgefroren gelagert. Die radioimmunologische Gastrinbestimmung erfolgte für alle Proben eines Einzeltieres im gleichen Assay.

Die Gastrinbestimmungen wurden von Herrn Priv.Doiz. Dr. R. Arnold von der Abteilung für Gastroenterologie und Stoffwechsel der Medizinischen Universität Göttingen (Dir. Prof. Dr. W. Creutzfeldt) durchgeführt.

Über Qualität und Reproduzierbarkeit dieses Radioimmuno-Assays liegen bereits gesicherte Ergebnisse vor (41).

5. Sekretionsanalyse

Als Parameter der Säuresekretion wurde die sezernierte H-Ionenmenge aus dem Volumen der während einer Sammelperiode entnommenen Saftprobe und dem pH-Wert nach der Methode von MOORE (42) bestimmt. Diese Methode ist für die Bestimmung von kleinen Sekretvolumina besonders geeignet. Im Vergleich der pH-metrischen Methode mit der Titrationsmethode zeigt sich, daß erstere genauere Werte ergibt. Die Differenz der mit den beiden Bestimmungsmethoden ermittelten H-Mengen wächst mit steigendem pH-Umschlagsintervall des bei der Titration verwendeten Indikators. Bei der Titration des Magensaftes werden neben den vorhandenen Wasserstoff-Ionen auch alle H-Atome, die durch Natronlauge aus den verschiedenen Molekülen entfernt werden können, miterfaßt.

Die Wertangabe erfolgt in mEq pro Sammelperiode (mEq/30 min). Der Gesamt-Säureausstoß während der Testdauer wurde durch Addierung der Säuremengen, die in den Einzelfractionen eines Versuches gefunden wurden, bestimmt. Diese Gesamt-Säuremenge wird in mEq/5h angegeben.

6. Statistische Berechnungen

Für jeden Versuchsschritt wurden für alle Hunde zusammen aus je n Versuchen die Mittelwerte ($\bar{x}$) und der mittlere Fehler des

Mittelwertes, (Standard Error of the Mean = SEM) für
IRG = integriertes radioimmunoreaktives Gastrin (pg/ml),
IGO = integrierter Gastrin output (ng/ml · Zeitperiode)
und HCl (mEq/Zeitperiode) berechnet. Der statistische Vergleich zweier Meßreihen, der eine Aussage über den Einfluß eines Operationsschrittes ermöglichen sollte, wurde mit dem Student-T-Test für den Vergleich zweier Mittelwerte unabhängiger Stichproben (ungepaarter T-Test) durchgeführt. Die Berechnung des Mittelwertes, der Standardabweichung, des mittleren Fehlers des Mittelwertes, des Freiheitsgrades (ν) und des Prüfmaßes t erfolgte auf einem Tischcomputer (Hewlett-Packard Model 10 Calculator 9810 A), dessen Programm von Herrn Dipl. Ing. Waldemar Schultz, Technische Universität München, erstellt worden war. Der Wahrscheinlichkeitsfaktor p wurde in der Tabelle nachgeschlagen. Ein signifikanter Unterschied wurde angenommen bei einem p von $< 0,05$.

IV ERGEBNISSE

Die Fütterung führt bei allen Tieren mit Heidenhain-Pouches sowohl vor als auch nach SPV zu einem signifikanten Anstieg der IRG-Werte sowie der Säuresekretion über das Basalniveau (Abb. 3, Abb. 5). Säuresekretion und Gastrinanstieg verhalten sich dabei parallel (Abb. 3). Der postprandiale Gastrinanstieg im Kontrollstadium (C) wird von einem gleichsinnigen Säureanstieg aus dem Pouch begleitet. Die SPV bewirkt einen

signifikanten Anstieg sowohl der postprandialen Gastrinfreisetzung als auch der Säuresekretion. Dies wird auch deutlich beim Vergleich des integrierten Gastrin-Outputs und des Gesamtsäure-Outputs über 5 Stunden (Abb. 4). Der IGO nach Fütterung steigt nach SPV signifikant von $10,6 \pm 1,3$ auf $26,7 \pm 2,6$ ng/5h ($p < 0,001$). Die Säuresekretion nimmt von $5,2 \pm 0,5$ mEq/5h auf $11,6 \pm 0,9$ zu ($p < 0,01$).

Die Tiere mit Pavlov-Pouches zeigten nach Fütterung bezüglich der Gastrinfreisetzung ein ähnliches Verhalten wie die HP-Tiere (Abb. 5). Die SPV führt ebenfalls zu einem signifikanten Anstieg der postprandialen Gastrinspiegel und des integrierten Gastrin-Output (Abb. 6).

Die Säuresekretion aus dem PP zeigt dagegen, verglichen mit den HP-Tieren, ein konträres Verhalten. Im Kontrollstadium findet sich ein hoher postprandialer Säureanstieg (Abb. 5), eine Gesamtsäureausstoß von $10,9 \pm 0,7$ mEq/5h entsprechend (Abb. 6). Nach SPV werden trotz der ansteigenden Gastrinspiegel diese Säurewerte hochsignifikant gesenkt ($3,7 \pm 0,5$ mEq/5h, $p < 0,001$).

Vergleicht man die basalen Gastrinwerte bei den HP- und PP-Tieren, zeigen nur die HP-Hunde einen signifikanten Anstieg nach SPV (Abb. 3, Abb. 5).

Die Säuresekretion aus dem HP erreicht unter basalen Bedingungen kaum meßbare Werte ($0,002 \pm 0,001$ mEq/30'). Nach SPV ist trotz der signifikant höheren basalen Gastrinwerte keine Zunahme der Leersekretion festzustellen.

Beim PP beträgt die basale Säuresekretion im Kontrollzustand $0,081 \pm 0,032$ mEq/30'. Sie ist damit signifikant höher als bei den HP-Tieren ($p \leq 0,01$). Die SPV bewirkt beim PP eine signifikante Reduktion der Basalsekretion auf $0,008 \pm 0,006$ mEq/30'.

Die SPV verursacht sowohl bei den HP- als auch bei den PP-Tieren nach Fütterung einen signifikanten Anstieg der postprandialen Gastrinwerte. Abb. 7 zeigt die postprandialen IRG-Werte beider Tiergruppen zusammengenommen, Abb. 8 das Verhalten der IGO-Werte der Gesamtgruppe. In allen Fällen ist nach SPV ein signifikanter IGO-Anstieg festzustellen. Vergleicht man jedoch die IRG-Werte der HP-Tiere und der PP-Tiere untereinander (Abb. 9), so zeigt sich, ähnlich wie beim Basalgastrin, daß in beiden Operationsstadien die Werte der HP-Tiere jeweils höher liegen als die der PP-Hunde. Dies wird auch im Vergleich des IGO deutlich. Sowohl im Kontrollstadium als auch nach SPV liegen die PP-Tiere in der postprandialen Gastrinfreisetzung signifikant niedriger als die HP-Tiere.

V. DISKUSSION

Der größte Reiz für die antrale Gastrinliberation ist die Einwirkung von Nahrung auf das Antrum, während die alleinige vagale Stimulation bei weitem nicht diesen Effekt zeigt. Die Nahrung setzt dabei Gastrin auf zwei verschiedenen Wegen frei.

Eine mechanische Stimulation erfolgt durch Dehnung des Anstrums (GROSSMAN, ROBERTSON und IVY 1948).

Chemisch wird die Gastrinfreisetzung durch direkten Kontakt der G-Zelle mit den Nahrungsbestandteilen aktiviert (ELWIN und UVNÄS 1966). Am stärksten wirken bestimmte Aminosäuren, Choline und aliphatische Alkohole. Neuerdings hat man entdeckt, daß die mechanische und chemische Stimulierung wahrscheinlich von cholinergen Mechanismen abhängig ist, da durch Atropin beides geblockt werden kann (Literatur siehe bei 9).

Seit längerer Zeit werden zur Überprüfung der sekretorischen Aktivität endogen freigesetzten Gastrins sowie auch exogen wirksamer Stimulantien, innervierte und denervierte Magentaschen, die Fundus- und Corpusmucosa enthalten, verwendet. Bereits in den frühen 50er Jahren wurden zahlreiche Untersuchungen an HP-Hunden über die nahrungsstimulierte Säuresekretion nach trunkulärer Vagotomie durchgeführt (9).

Ein hoher postprandialer Sekretionsanstieg aus dem HP nach trunkulärer Vagotomie (TV) im Vergleich zu den Kontrollen wurde als Ausdruck eines stasebedingten exzessiven Gastrinanstiegs gewertet. Diese Hypersekretion konnte durch eine zusätzliche Drainageoperation reduziert werden. Ähnlich wie die TV führt auch die selektiv gastrale Denervierung ohne Drainageoperation zu einem Anstieg der postprandialen HP-Sekretion.

Die selektive proximale Vagotomie stellt den letzten Entwicklungsschritt unter den Vagotomieoperationen dar (35, 37).

Ihr Ziel ist die Säurereduktion durch alleinige Denervierung des säureproduzierenden Magenareals unter Erhalt der vagal gesteuerten motorischen Aktivität des Antrums. Sie geht von der Vorstellung aus, daß die Nervenfasern zum Corpus-Fundusgebiet vorwiegend sekretorische Impulse vermitteln, während die Antruminnervation der Regulation der aktiven Magenmotorik und damit Entleerung dient. Frühere experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, daß es mit dieser Präparation möglich ist, die durch Insulinhypoglykämie oder Scheinfütterung induzierte kephalische Säresektion praktisch zu eliminieren (5, 7, 29, 31, 34, 36, 37). Eine nach alleiniger SPV beobachtete Erhöhung der postprandialen HP-Sekretion wurde auf erhöhte postprandiale Gastrinspiegel nach SPV bezogen, denn die nahrungsstimulierte Säuresekretion nach SPV war signifikant niedriger, wenn diese mit einer submucösen Pyloroplastik kombiniert wurde (5, 9, 26, 27, 28, 34, 36).

In den vorliegenden Untersuchungen bewirkte die SPV nur unter Basalbedingungen bei den HP-Tieren einen signifikanten Anstieg der Nüchtern-Gastrinspiegel, der durch die nachfolgende submucöse Pyloroplastik nicht mehr beeinflußt wurde. Die basale Säuresekretion aus dem HP wurde, trotz der erhöhten Gastrinspiegel, durch keinen dieser OP-Schritte verändert. Bei den PP-Hunden war ein geringer, wegen der großen Streuungen in den Einzelversuchen jedoch nicht signifikanter Anstieg des Basalgastrins nach SPV festzustellen. Dabei wurde die basale Säuresekretion aus dem PP durch die SPV signifikant gesenkt.

Im Vergleich zwischen HP und PP zeigt sich, daß bei letzterem in allen OP-Schritten die basalen Gastrinkonzentrationen signifikant niedriger sind als beim HP, daß vor SPV jedoch die Säuresekretion aus dem PP signifikant höher ist als beim HP. Die Ursache der höheren basalen und auch postprandialen Gastrinspiegel bei den HP-Tieren ist wahrscheinlich in einem höheren intragastralen pH-Wert (5, 9) zu suchen, da bei der Präparation des HP eine größere Belegzellmasse als beim PP vom Hauptmagen abgetrennt wird und somit schon im Kontrollzustand die Säurebremse geringer zum Tragen kommt.

Die nahrungsstimulierte Gastrinfreisetzung ist nach SPV ebenfalls deutlich erhöht. Dieser Anstieg tritt sowohl bei den HP- als auch bei den PP-Tieren auf. Dabei werden, ähnlich wie im Nüchternzustand, in der HP-Gruppe höhere postprandiale Gastrinwerte gefunden als in der PP-Gruppe (Abb. 9). Beide Präparationen unterscheiden sich bezüglich der postprandialen Gastrinfreisetzung schon in der Ausgangslage. Der relative Anstieg nach SPV ist dann in beiden Gruppen etwa gleich hoch. Der IGO nach SPV erreicht sowohl bei den HP- als auch bei den PP-Tieren knapp das Dreifache der Kontrollwerte.

Erhebliche Unterschiede ergeben sich aber in der postprandialen Säuresekretion. Während bei den HP-Tieren der signifikante Gastrinanstieg nach SPV von einer hochsignifikanten Sekretionszunahme aus dem Pouch begleitet wird, führt die

SPV bei den PP-Tieren trotz des ebenfalls signifikanten Gastrinanstiegs zu einer hochsignifikanten Reduktion der Pouchsekretion. Da ein HP praktisch nur auf humorale Reize reagieren kann, ist der Sekretionsanstieg nach SPV auf die Zunahme der postprandialen Gastrinfreisetzung zu beziehen. Ein direkter Vagotomieeffekt durch die SPV, d. h. ein Verlust an unmittelbarer cholinergischer Aktivierung, kann sich am HP nicht mehr auswirken, da dieser Pouch durch die völlige Abtrennung vom Hauptmagen schon primär sowohl über die langen als auch die kurzen Bahnen denerviert ist. Dieser Denervierungseffekt durch die SPV wirkt sich am PP, der ja primär innerviert ist, voll aus. Trotz des postprandialen Gastrinanstiegs fast auf das Dreifache des Kontrollwertes, wird die PP-Sekretion um fast 2/3 reduziert. Doch auch hier bleiben die denervierten Belegzellen des Pouches noch nahrungsstimulierbar.

Der nahrungsstimulierte Gastrinanstieg nach SPV beruht im wesentlichen auf zwei Ursachen. Frühere Untersuchungen hatten gezeigt, daß eine Testmahlzeit nach alleiniger SPV langsamer entleert wird (5, 27, 28, 39), was eine höhere und prolongierte Gastrinfreisetzung bedingt. Außerdem bewirkt die SPV eine Säurereduktion im Hauptmagen und damit einen intragastrischen pH-Anstieg, der wiederum durch den Wegfall der antralen Säurebremse eine höhere Gastrinfreisetzung nach sich zieht.

Vergleichsuntersuchungen zur postprandialen Gastrinfreisetzung und Säuresekretion nach Vagotomie an HP- und PP-Hunden liegen nur von KORMAN (40) nach trunkulärer Vagotomie vor. Dabei ist der gleiche Effekt bezüglich der Gastrinfreisetzung festzustellen. Bei beiden Tiergruppen kommt es zu einem signifikanten Anstieg der postprandialen Gastrinfreisetzung nach TV. Das Sekretionsverhalten des HP und PP ist jedoch unterschiedlich. Die HP-Sekretion nimmt parallel zur Gastrinfreisetzung nach TV signifikant zu, während die PP-Sekretion trotz des hochsignifikanten Gastrinanstiegs reduziert ist. Diese Befunde KORMANS nach TV und die eigenen Ergebnisse nach SPV, die praktisch bei HP- und PP-Tieren das gleiche Gastrin- und Sekretionsverhalten zeigen, sprechen gegen die Annahme von WALSH (47), der den von ihm beobachteten Säureanstieg nach TV trotz erniedrigter Gastrinspiegel auf eine höhere Sensibilität des HP gegenüber Gastrin durch Wegfall eines extragastrisch vagal freigesetzten Inhibitors bezieht. Die von WALSH beobachtete Abnahme der postprandialen Gastrinfreisetzung nach TV wurde im Übrigen von keiner weiteren Arbeitsgruppe bestätigt. Das gleiche Verhalten der Sekretionsparameter Gastrin und Säure nach TV (40) und nach SPV, bei der ja die extragastrale Vagusinnervation intakt bleibt, sprechen gegen die geschilderte Inhibitortheorie.

Der Anstieg der postprandialen Gastrinfreisetzung und parallel dazu eine Erhöhung der nahrungsstimulierten HP-Sekretion wurde

mittlerweile von anderen Arbeitsgruppen bestätigt, (1, 10, 14).

Gegen die Annahme, daß der intragastrische pH-Anstieg nach SPV der einzige Grund für die erhöhte Gastrinfreisetzung nach Nahrungsreiz sei, spricht die Beobachtung, daß eine zusätzliche Pyloroplastik in der Lage ist; die nach SPV erhöhten Gastrinspiegel wieder zu senken (5, 9, 27).

Der oben geschilderte zweite Mechanismus für die Gastrinerhöhung, nämlich ein stasebedingter Hormonanstieg, wird damit wahrscheinlich. Dies zeigen im übrigen auch die jüngst von BONE mitgeteilten Befunde, der bei HP-Hunden nach SPV ebenfalls einen Gastrinanstieg fand, der durch eine zusätzliche Gastroduodenostomie wieder gesenkt werden konnte (9).

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An Hunden mit denervierten Magentaschen nach HEIDENHAIN (Heidenhain-Pouch = HP) oder denervierten Magentaschen nach PAVLOV (Pavlov-Pouch = PP) wurden Fütterungsteste vor und nach SPV vorgenommen. Das dabei stimulierte postprandiale immunoreaktive Gastrin und die dazugehörige postprandiale Säuresekretion wurden simultan bestimmt.

Die basalen Gastrinwerte steigen nach SPV an. Die basale Säuresekretion wird durch die SPV eliminiert, d. h. durch den erhöhten basalen Gastrinspiegel wird am denervierten

Magen keine meßbare Säuresekretion hervorgerufen.

Postprandial war bei allen Tieren nach SPV ein signifikanter Gastrinanstieg festzustellen, der bei den HP-Tieren mit einer verstärkten Säuresekretion, bei den PP-Tieren jedoch mit einer signifikanten Säurereduktion einhergeht.

Das unterschiedliche Sekretionsverhalten des Heidenhain- und Pavlov-Pouches nach SPV beruht darauf, daß die cholinerge Stimulation des Pouches beim HP bereits primär ausgeschaltet ist, während sie beim PP erst durch die SPV eliminiert wird.

- 1 Amdrup E.,
Jensen H.E.: Selective vagotomy of the parietal cell mass preserving innervation of the undrained antrum.
Gastroenterology 59, 523 (1970)
- 2 Andersson S. and
Grossman M.I.: Effect of antrectomy on gastric secretion of acid and pepsin in response to histamine and gastrin in dogs.
Gastroenterology 49, 246 - 255 (1965)
- 3 Bauer H.,
Arnold R.,
Track N.S.,
Creutzfeldt W.,
Holle F.: Einfluß der selektiven proximalen Vagotomie mit und ohne Pyloroplastik auf die basale und postprandiale Gastrin-freisetzung bei Ulcus-duodeni-Patienten.
Klin. Wschr. 53, 209 - 214 (1975)
- 4 Bauer H.,
Schmidt G. und
Holle F.: Kombinationsnarkose mit Propionylpromazin (Combelen^R) und Methadon (Polamivet^R). Eine sichere Narkoseform für Operationen am Gastrointestinaltrakt des Hundes.
Gastroenterology 14, 277 (1976)
- 5 Bauer H.,
Holle F.,
Okukubo Y.,
Andersson S.,
Arnold R. and
Creutzfeldt W.: The effect of selective proximal vagotomy (SPV) with and without pyloroplasty on serum gastrin and acid secretion after feeding and sham feeding in the dog.
World J.Surg. 1, 223 (1977)
- 6 Bauer H.,
Brückner W.,
Welsch K.H. und
Holle F.: Die nichtresezierende Chirurgie des Gastro-Duodenal-Ulcus. Klinische Resultate.
Münch.Med.Wschr. 118 (1976)

- 7 Bauer H.: Gastrinfreisetzung nach SPV beim Hund.
92. Tg. Dtsch.Ges.Chir. München 1975
Langenbecks Arch.Chir. 339, 621 (1975)

- 8 Bauer H., Über die neue Ulkuschirurgie.
Holle F.: Münch.Med.Wschr. 43, 1833 (1972)

- 9 Bauer H.: Experimentelle Untersuchungen zur basalen
und stimulierten Gastrinfreisetzung und
Säuresekretion nach SPV und Pyloroplastik.
Habil.Schrift München 1977

- 10 Becker H.D., Der Einfluß der Vagotomie auf die
Reeder D.D., postprandialen Gastrinspiegel und die
Thompson C.: Heidenhain-Pouch-Sekretion beim Hund.
Dtsch.Med. Wschr. 99, 1023 - 1024 (1974)

- 11 Becker H.D., Extraction of circulating gastrin by the
Reeder D.D., small bowel.
Thompson C.: Gastroenterology 65, 903 (1973)

- 12 Becker H.D., Characteristics of vagal release of
Reeder D.D., gastrin.
Thompson C.: Clin.Res. 21, 507 - 512 (1973)

- 13 Bombeck C.T., Antral Reactivity: Effect of Vagal
Soji K., Innervation on Antral Gastrin Release
Gabrys B.F. and by Various Stimuli.
Nyhus L.M.: Am.J.Surg. 127, 76 - 82 (1974)

- 14 Bone J., Determination of the "borderline of
Brandsborg O., stasis" in parietal cell Vagotomy.
Brandsborg M., 25. Congress Soc. Int.Chir.,
Mikkelsen K., Barcelona, Sept. 1973
Eriksen P.O. and
Amdrup B.M.:

- 15 Brough B.J., Gastrin and acid studies in the pouch dog.
Korman M.G. and I. The response to food and insulin
Hansky J.: hypoglycaemia.
Scand.J.Gastroent. 7, 519 - 523 (1972)
- 16 Chapman N.O., The control of gastrin release.
de Vito R.V.: Gastroent. 39, 582 (1960)
- 17 Condon R.E. and An Improved Cannula for Experimental
Harkins H.N.: Gastric Pouches.
Surgery, 52, 363 - 365 (1962)
- 18 Csendes A., Effects of atropine and of antral
Walsh J.H. and acidification on gastrin release and acid
Grossman M.I.: secretion in response to insulin and
feeding in dogs.
Gastroenterology 63, 257 - 263 (1972)
- 19 Dragstedt L.R.: Peptic ulcer.
Amer.J.Surg. 117, 143 (1969)
- 20 Edkins J.S.: The chemical mechanism of gastric secretion.
J. Physiol. 34, 133 (1906)
- 21 Elwin C.E.: Gastric Acid Responses to Antral Application
of Some Amino Acids, Peptides, and Isolated
Fractions of a Protein Hydrolysate.
Scand.J.Gastroent. 239 - 247 (1974)
- 22 Feurle G., Erfahrungen mit einem Radioimmunoassay
Ketterer H., für Gastrin.
Creutzfeldt H.: Verh.dtsch.Inn.Med. 76, 965 (1970)

- 23 Francke K.: Technik der "Gesamtpräparation"
(Ösophaguskanüle-Pavlov-Pouch) beim
Hund und ihre Brauchbarkeit bei
gastrophysiologischen Untersuchungen.
Inaugural-Dissertation München 1975
- 24 Gregory R.A., A Modification of the Method of
Hallenbeck G.A. Hollander and Jemerin for Making
and Code C.F.: Pavlov Pouches.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 49, 400-404,(1942)
- 25 Gregory R.A., The antral hormone gastrin: Structure of
Hardy P.M., gastrin.
Jones D.S.: Nature 204, 931 (1964)
- 26 Holle F., Differences in acid response to feeding
Bauer H., after selective proximal vagotomy (SPV)
Arnold R. and with and without pyloroplasty in
Creutzfeldt W.: Heidenhain and Pavlov pouch dogs.
Paper presented on the 7th Meeting of
European Gastroclub, Erlangen, Oct. 1975
- 27 Holle F. and Significance of a feeding test with
Bauer H.: check of serum gastrin in man and dog.
Vagotomy, ed. by Holle F. and Andersson S.,
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-
New-York, 1974, p. 81 - 82
- 28 Holle F. and Meaning of pyloroplasty in combination
Klempa I.: with selective proximal vagotomy
(experiments on dogs).
Acta Hepato-Gastroenterol. 19,
455 - 457 (1972)

- 29 Holle F., Clinical results of selective proximal
 Bauer H., Vagotomy (SPV) in Gastro-Duodenal-Ulcer
 Holle G., (GDU).
 Konz B., A 7-Years-Follow-Up-Study of 732
 Lissner J. and Langenbecks Arch.Klin.Chir. Bd. 330,
 Wünsch E.: S. 197 - 208 (1972)
- 30 Holle F.: Form- und funktionsgerechte Operation.
 Ein Grundsatz moderner Ulcuschirurgie.
 Langenbecks Arch.Klin.Chir. Bd. 309,
 S. 205 - 223 (1965)
- 31 Holle F. and Advances in Vagotomy.
 Andersson S.: Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-
 New-York 1974
- 32 Holle F., Die Bedeutung des präpylorischen
 Heinrich G.: Magenrestes und seine Erhaltung durch
 eine subdiaphragmatische Fundektomie.
 Langenbecks Arch.Clin.Chir. 280, (1955)
- 33 Holle F., Röntgenkinematographische Untersuchungen
 Janker R.: über die postoperative Magenfunktion.
 (Röntgenkinolehrfilm) Bonn 1957
- 34 Holle F. and Definitive Statements on selective
 Bauer H.: proximal vagotomy (SPV) with
 Pyloroplasty as a stomach-preserving
 method in surgery of gastro duodenal
 ulcer.
 26. Congr. Soc.Int.Chir.
 Edinburgh, September 1975
- 35 Holle F.: Selektive proximale Vagotomie bei Ulcus
 ad cardiam. Diskussion.
 41. Tagung Bayer.Clin.Vereinigung,
 München, Juli 1964

- 36 Holle F., Die nichtresezierende Chirurgie des Gastro-
Doenicke A., Duodenal-Ulcus: Indikation und Technik
Loeweneck H. und der SPV mit form- und funktionsgerechter
Bauer H.: Pyloroplastik.
Münch.Med.Wschr. 118 (1976)
- 37 Holle F.: Spezielle Magen Chirurgie.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-
New-York 1968, p. 500 - 509
- 38 Jemerin E.E. and Gastric Vagi in the Dog. Erroneous
Hollander F.: Assumption of Uninterrupted Vagal Inner-
vation in the Pavlov Pouch.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 38, 139-146 (1938)
- 39 Klempa I., The Effect of Selective Proximal
Holle F., Vagotomy and Pyloroplasty on Gastric
Brueckner W., Secretion and Motility in Dogs.
Haendle H., Arch.Surg. 103, 713 - 719, (1971)
Welsch K.H. and
Wolff v.A.:
- 40 Korman M.G., Gastrin and acid studies in the pouch dog.
Hansky I. and II. Effect of truncal vagotomy on
Brough B.J. response to food and insulin
hypoglycaemia.
Scand. J. Gastroent. 7, 525 - 529 (1972)
- 41 Mayer G., Influence of Feeding and Sham Feeding upon
Arnold R., Serum Gastrin and Gastric Acid Secretion
Feurle G., in Control Subjects and Duodenal Ulcer
Fuchs, J., Patients.
Ketterer H., Scand.J.Gastroent. 9, 703 - 710 (1974)
Track N.S. and
Creutzfeld W.:

- 42 Moore E.W.: Determination of pH by the Glass
Electrode: pH Meter Calibration for
Gastric Analysis.
Gastroenterology 54, 501 - 507, (1968)
- 43 Nyhus L.M., The Control of Gastrin Release. An
Chapman N.D., Experimental Study Illustrating a
de Vito R.V. and New Concept.
Harkins H.N.: Gastroenterology 39, 562 - 589 (1960)
- 44 Rehfeld J.F.: Gastrins in Serum.
Scand.J.Gastroent. 8, 577 - 583 (1973)
- 45 Seelig H.P.: Gastrin
Habilitationsschrift Berlin 1971
- 46 'Straaten T.: Die Bedeutung der Pylorusdrüsenzone
für die Magensekretion.
Arch.Klin.Chir. 176, 236 - 251 (1933)
- 47 Walsh J.H., Effect of Truncal Vagotomy on Gastrin
Csendes A. and Release and Heidenhain Pouch Acid Secretion
Crossman M.I.: in Response to Feeding in Dogs.
Gastroenterology 63, 593 - 600 (1972)

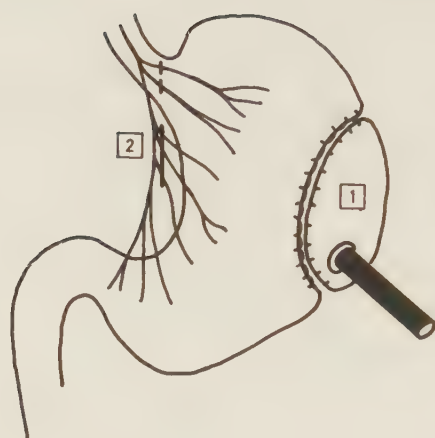


Abb. 1

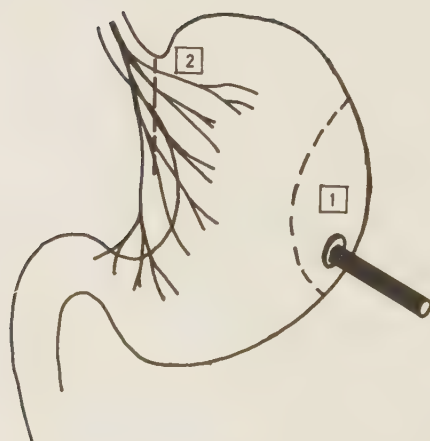


Abb. 2

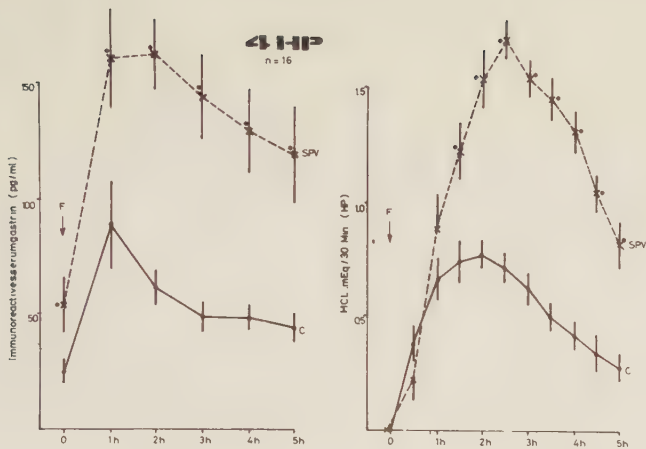


Abb. 3

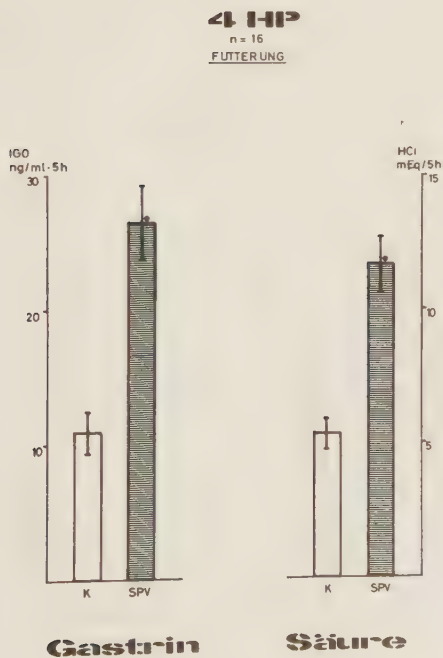


Abb. 4

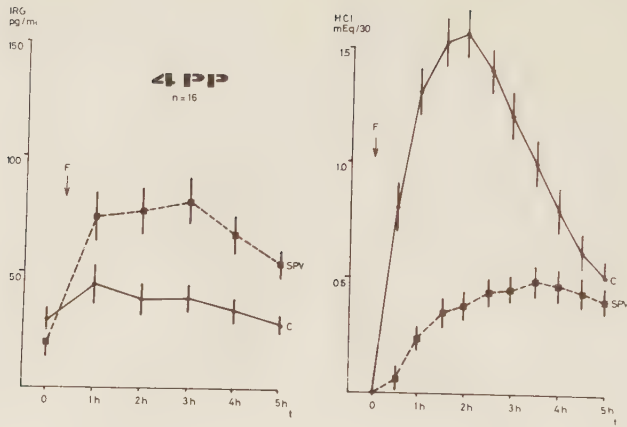


Abb. 5

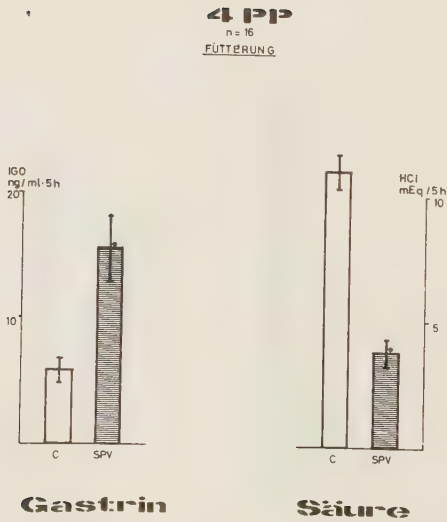


Abb. 6

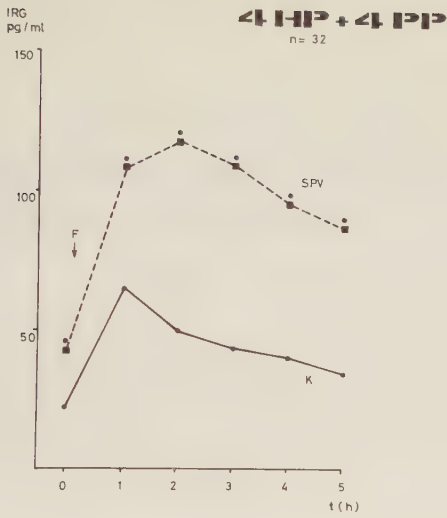


Abb. 7

4 HP + 4 PP
n = 32

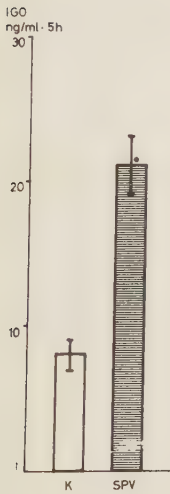


Abb. 8

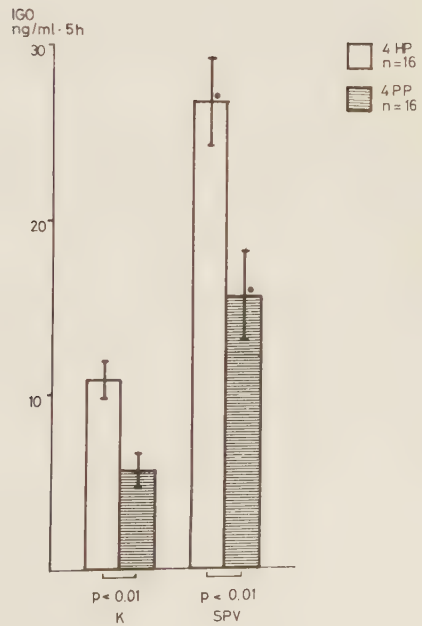


Abb. 9

LEBENS LAUF

Am 6. März 1944 wurde ich, Alfred Kraus, als Sohn des Hauptlehrers Joseph Kraus und seiner Frau Marianne, geb. Forstner, in Waging am See geboren.

Von 1950 bis 1954 besuchte ich die Volksschule in Seebruck. Anschließend trat ich in die Oberrealschule Wasserburg/Inn ein. Ab 1956 ging ich in das Chiemgau-Gymnasium Traunstein, wo ich 1966 das Abitur ablegte.

Im selben Jahr immatrikulierte ich mich an der Ludwig Maximilians-Universität München im Fach Tierheilkunde und wechselte 1967 in das Fach Zahnheilkunde über. 1975 legte ich das zahnmedizinische Staatsexamen ab.

Ab November 1975 war ich in den Orten Traunstein, Kipfenberg, Amberg und Regensburg als zahnärztlicher Assistent tätig.

Zur Zeit nehme ich die abschließenden Arbeiten zur Einrichtung meiner Praxis in Roding/Opf. vor.

Ich möchte mich hiermit herzlich bei Herrn Prof.
Dr. med. Fritz Holle für die Überlassung des Themas,
die Anregungen und die Unterstützung bei der Anfertigung
der Arbeit bedanken.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. med.
habil. H. Bauer für die Ausführung der Operationen an
den Versuchstieren sowie für die Hilfe bei der Erstellung
dieser Arbeit sehr bedanken.

